

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.08.018

· 综述 ·

舌下特异性免疫治疗小儿支气管哮喘的应用价值

陈友维 (重庆济珍医院, 重庆 400026)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)08-0056-03

Application Value of Specific Immunotherapy for Bronchial Asthma in Children

Chen Youwei (Chongqing Jizhen Hospital, Chongqing 400026, China)

吸入变应原所致的过敏是目前公认的儿童发展为持续性哮喘的重要危险因素之一^[1]。但在生活中完全避免接触变应原,是不可能实现的。重症过敏性哮喘患儿,常因无法完全避开过敏原,临床症状反复出现,并随年龄增长而进一步加重^[2]。因此,即使当前最有效的控制哮喘症状的药物如吸入糖皮质激素和长效 β 受体激动剂联合治疗下,依然存在一部分哮喘患者无法达到有效的临床控制。1998年,WHO指出特异性免疫疗法(SIT)是避免接触变应原以外,唯一能够影响变态反应性疾病自然进程的治疗手段。当前应用于临床的SIT主要有皮下注射特异性免疫治疗(SCIT)及舌下特异性免疫治疗(SLIT)两种给药途径。SCIT为传统给药途径,疗效明确,但因其存在严重过敏反应的风险且儿科应用不便,限制了其在儿科临床中的应用。SLIT则是由WHO推荐的可替代传统注射方式的一种无创、方便的特异性免疫新疗法。SLIT通过舌下含服特异性变应原制剂,以低剂量开始,逐渐增加剂量,至维持量后持续足疗程治疗,以刺激患者自身免疫系统通过主动免疫对该变应原产生耐受。当患者再次接触该变应原时,过敏症状明显减轻或不再产生过敏症状。

1 传统治疗方案的不足

传统治疗过敏性疾病的方法多以对症治疗为主,虽能及时缓解患儿症状,但症状反复发作严重影响儿童的身心健康和体格发育,且长期用药增加了不良反应发生的风险。如长期使用糖皮质激素可能引起声音嘶哑、扁桃体肿大、白内障、青光眼、皮肤菲薄导致皮纹和瘀斑、骨密度降低、肌无力、重者出现下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制等诸多不良反应^[3]。因此,对症治疗结合针对变应原的免疫调节治疗,成为目前改善哮喘患者治疗效果的新重点。

2 SLIT 过敏性哮喘的机制

支气管哮喘是儿科常见的慢性气道炎症性疾病,由于遗传因素与环境因素的双重作用,发病机制十分复杂。在环境因素中,目前多认为支气管哮喘的发生发展与Th1/Th2细胞比例失调相关^[4]。变应原刺激机体后,Th2细胞通过产生IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子调节嗜

酸粒细胞、嗜碱粒细胞以及肥大细胞参与过敏反应^[5]。SLIT通过特异性变应原诱导外周T细胞耐受,激活继发性Treg细胞的功能,释放TGF- β 、IL-10等抗炎因子,抑制T细胞及其他免疫细胞的免疫反应,改变肥大细胞的反应阈值并使嗜碱粒细胞活化,从而减少嗜碱粒细胞释放组胺。Treg细胞还能产生特异性IgG。当变应原再次进入机体,IgG与肥大细胞表面的IgE竞争,中和变应原,从而抑制IgE介导的免疫反应。而口腔黏膜组织本身的解剖结构和功能也有利于变应原渗透,变应原在口腔黏膜中被表达高亲和力的IgE受体的朗格汉斯样细胞所捕获,通过产生IL-10诱导外围监管T淋巴细胞耐受。SLIT作用机制类似SCIT^[6]。总之,SIT作用机制研究中发现了T淋巴细胞因子平衡的改变(使Th2向Th1偏移),IL-10等产物增加,出现Treg激活和T淋巴细胞耐受现象,并通过IgG封闭抗体,最终达到阻滞并改善呼吸道重塑和呼吸道高反应性的目的。

3 SLIT 过敏性哮喘的疗效

SLIT联合吸入糖皮质激素(ICS)治疗哮喘疗效明显优于单独使用ICS治疗,且疗程越长则效果越好^[7]。应小明等^[8]、马香萍等^[9]通过对儿童尘螨过敏性哮喘舌下特异性免疫治疗疗效的研究,发现SLIT联合ICS治疗组在改善尘螨所致哮喘患儿的日、夜间哮喘症状、肺功能及VAS评分方面的疗效均优于单独ICS治疗组。Trebuchon F等^[10]对超过650例哮喘患者进行屋尘螨滴剂舌下免疫治疗结果也显示患者对疗效和耐受性非常满意。

SLIT联合ICS治疗见效更快。郑伯强等^[11]使用粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗儿童咳嗽变异性哮喘的研究显示,SLIT组患儿治疗后的临床症状缓解时间短于常规治疗组。吴孝艳等^[12]对120例哮喘缓解期患儿采用SLIT联合治疗后,两组患儿显效和有效病例治疗后自觉症状减轻的起效时间,2个月组与3个月组患儿比较差异有统计学意义,也显示出SLIT联合ICS治疗后,能在更短的时间内达到有效控制,减轻患儿痛苦,提高患儿及家属的自信心。

联合SLIT可减少激素用量。孙立英等^[13]对55例患者舌下特异性免疫治疗并进行临床疗效分析后发现

SLIT 不仅可以减轻患者症状而且可减少合并用药量。Penagos M 等^[14]对 3~18 岁哮喘儿童舌下脱敏有效性进行的荟萃分析也证实了 SLIT 不仅可以减少哮喘症状评分,还可以减少应急用药量。

虽然特异性免疫治疗能够改善过敏症状但不能完全消除所有症状,尤其是在免疫治疗初始阶段或患者病情较重时,因此在 SLIT 期间仍需根据患者病情给予适当的对症药物治疗。

4 SLIT 过敏性哮喘的安全性

相对于 SCIT,SLIT 具有良好的安全性,目前尚未见严重不良反应甚至死亡的报道^[15]。根据不良反应的严重程度,可将其分为轻、中、重度。轻度:无需药物控制症状,活动不受影响且不需要改变 SLIT 给药进程;中度:需要药物控制症状、每天的活动都受到影响或者需要停止 SLIT;重度:危及生命、需要住院治疗甚至需要采用急救药物。对于轻度的不良反应,如胃肠道不适等,无需任何特殊处理,症状多在继续治疗数日后自行消失,也可采用用药后漱口的方法减轻症状^[16]。中度的不良反应如鼻炎加重、湿疹、荨麻疹等,往往发生于递增期和维持初期,给予口服抗组胺药或减慢用药剂量递增的速度后症状可逐渐好转^[17]。若哮喘加重,加用 β_2 受体激动剂或舌下用药减量后,症状消失^[18]。目前没有重度不良反应发生的报道。

根据不良反应发生的范围,还可分为局部不良反应和全身不良反应。局部不良反应包括口舌瘙痒、声音嘶哑、喉头水肿等,全身不良反应则偶见荨麻疹等,但 SLIT 局部不良反应轻微且全身不良反应率极低。Wahn U 等^[19]对 207 例 4~12 岁的已确定花粉过敏的儿童(其中包括部分过敏性哮喘患儿)采用 SLIT 和安慰剂进行随机、双盲、对照试验,发现患儿对 SLIT 的耐受性好,未见中度以上不良反应,与廖翠芳等^[20]研究一致。虽然有研究显示局部不良反应的发生率较 SCIT 更高,但持续时间短暂^[21]。可见,SLIT 不良反应轻微,多可耐受,且处理简单方便,其临床应用的安全性高。

5 SLIT 过敏性哮喘的使用注意

所有因吸入性变应原引起 IgE 介导的过敏反应导致哮喘症状的患者均可接受特异性免疫治疗。当患者对糖皮质激素治疗效果不理想,或担心激素治疗的潜在不良反应而不愿进行长期药物治疗时,更宜选择 SLIT。免疫治疗的禁忌证包括严重的免疫性疾病、慢性感染、严重的心血管疾病、恶性肿瘤以及使用 β 受体阻滞剂。重症哮喘患者经药物治疗,但第 1 秒用力呼气量仍低于预计值 70% 者,是特异性免疫治疗的绝对禁忌证。非 IgE 介导的哮喘及妊娠期为特异性免疫治疗相对禁忌证^[4]。对于食物变应原及药物源性变应原,则应采取避免再次接触为主,通常不需要 SLIT。

SLIT 应该是在严格的环境控制和药物治疗(包括吸入激素)情况下进行的,且一般不主张多种变应原同时

脱敏治疗^[1]。首剂 SLIT 应在诊室内进行,医务人员应告知患者 SLIT 的不良反应(常见的是局部不良反应)及处置办法。并注意询问患者是否新近使用影响免疫治疗效果的药物。

综上所述,SLIT 联合吸入糖皮质激素治疗儿童过敏性哮喘的疗效优于单独吸入糖皮质激素,并具有良好的安全性。SLIT 用药方便,不受时间和场地的限制,给药方式温和,儿童依从性较好,并可避免长期化学药物治疗对儿童身心健康和生长发育的不良影响。所以,SLIT 尤其适用于儿童,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [2] 赵京. 特异性免疫疗法在儿童哮喘治疗中的应用[J]. 医学与哲学, 2009, 30(11): 22-23.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- [4] 李孟荣. 变应性哮喘特异性免疫治疗进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(16): 1226-1229.
- [5] JACOBSEN L, WAHN U, BILO M B. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit--the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy [J]. Clin Transl Allergy, 2012, 8. doi: 10.1186/2045-7022-2-8.
- [6] FUJITA H, SOYKA M B, AKDIS M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy [J]. Clin transl allergy, 2012, 2(1): 2.
- [7] 王丽敏, 付中夏, 练健勤, 等. 舌下特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎和过敏性哮喘的临床评价[J]. 内蒙古医学院学报, 2009, 31(3): 272-275.
- [8] 应小明, 陈利中, 叶辉, 等. 儿童尘螨过敏性哮喘舌下特异性免疫治疗疗效及安全性研究[J]. 现代实用医学, 2011, 23(6): 616-618.
- [9] 马香萍, 多力坤. 舌下特异性免疫治疗对尘螨过敏性哮喘儿童的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(5): 344-347.
- [10] TREBUCHON F, DAVID M, DEMOLY P. Medical management and sublingual immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced respiratory allergy: a retrospective, observational study [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012, 25(1): 193-206.
- [11] 郑伯强, 王桂兰, 杨赛. 粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗对儿童咳嗽变异性哮喘的有效性[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(8): 585-588.
- [12] 吴孝艳, 冯金燕, 郑剑峰. 粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性哮喘的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2011, 49(12): 145-146.
- [13] 孙立英, 郭胤仕, 王怡玮, 等. 舌下特异性免疫治疗对过敏性哮喘的临床疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(6): 852-853.
- [14] PENAGOS M, PASSALACQUA G, COMPALATI E, et al. Meta analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age [J]. Chest, 2008, 133: 599-609.
- [15] 兰贵超, 薛德厚, 王美若, 等. 变应原检测和特异性免疫治疗中不良反应的分析[J/OL]. 中华哮喘杂志(电子版),

- 2009, 3(1): 22-25.
- [16] 常青. 舌下脱敏治疗儿童过敏性支气管哮喘疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(6): 27-29.
- [17] 韦欢, 欧维琳, 朱春江, 等. 舌下特异性免疫治疗前后哮喘患儿过敏原及血清总 IgE 的变化[J]. 中国医药导报, 2012, 9(24): 8-10.
- [18] 陈洪, 林强, 陈平. 舌下特异性免疫疗法治疗变应性鼻炎和/或过敏性哮喘的安全性研究[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(6): 12-14.
- [19] WAHN U, KLIMEK L, PLOSZCZUK A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study [J]. J Allergy and Clin Immunol, 2012, 130(4): 886-893.
- [20] 廖翠芳, 王静. 儿童过敏性哮喘的舌下特异性免疫治疗的疗效与安全性分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(1): 47-48.
- [21] 张罗. 国际变应性鼻炎和哮喘的变应原特异性免疫治疗简明指南介绍[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(7): 611-613.
- (编辑: 杨丹)
- (收稿日期: 2017-05-27 修回日期: 2017-10-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.08.019

· 综述 ·

儿童先天性心脏病相关肺动脉高压的诊治进展

张华勇 综述, 易岂建 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)08-0058-04

Progress of Management in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease

Zhang Huayong, Yi Qijian (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一类以肺小动脉压力及阻力进行性增高为特征的肺血管疾病, 其发生、发展涉及多因素、多机制。目前认为先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是引起 PAH 的最常见原因之一。世界卫生组织 2013 尼斯会议制定的分类标准^[1], CHD 相关 PAH 分为四类, 即艾森曼格综合征 (Eisenmenger's syndrome, ES)、体-肺分流型 PAH、合并小缺损的 PAH (心脏存在小缺损, 但肺动脉压明显升高, 两者关联性小, 临床上与特发性 PAH 相似)、先天性心脏病术后 PAH。对于 CHD 相关 PAH 的治疗, 主要还是早发现、早干预, 延缓 PAH 的进展, 为介入或手术治疗赢得时间, 避免严重并发症的发生。

1 流行病学

研究^[2]报道儿童 CHD 相关 PAH 的年发病率大约是 2.2×10^{-6} , 患病率大约是 15.6×10^{-6} 。儿童不同类型体-肺分流型 CHD 合并 PAH 的发生率报道不尽相同, 以房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 发生较少, 在儿童中少见, 成人中 ASD 并发 PAH 的比例为 6% ~ 17%^[3], 而室间隔缺损 (ventricular septal defect, VSD) 发生 PAH 的风险就大了很多, 据报道在未行纠正的大 VSD 中, 约 50% 会发展成为 ES^[4]。动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 发生 PAH 的风险较 ASD、VSD 更高, 目前认为除了少部分哑型及细小型 PDA 外, 其余类型均可能导致 PAH。复杂 CHD 也易发生 PAH, 但目前国内外

无确切患病率报告。CHD 术后残留 PAH 发生率为 2% ~ 7%, 而术后肺高压危象 (pulmonary hypertension crisis, PHC) 为 0.75% ~ 4.00%^[5-6]。

2 病理生理

CHD 相关 PAH 的发病机制可能与体-肺分流引起肺多血、心脏畸形导致的肺血管床发育不良等因素有关。肺多血患儿早期血管内皮细胞受损、功能紊乱, 扩血管因子如一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI₂) 等减少, 缩血管因子如内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、血栓素 A₂ 等增多, 诱发 PAH^[7-8]。当肺多血持续存在, 血管平滑肌细胞过度增生、肥大、细胞表型异常改变, 引起血管纤维化、重构, 产生不可逆的 PAH^[9]。对于肺少血患儿, 由于长期的肺循环灌注不足, 肺血管床发育不良, 导致肺血管阻力升高, 产生 PAH。另外, 也有人认为血管平滑肌细胞膜上离子通道的异常表达和活性改变, 导致细胞内钙离子水平异常升高, 也是引起肺血管收缩, 产生 PAH 的原因之一^[10]。

临床上 Down 综合征合并 CHD 患儿往往更早出现 PAH, 且程度重、救治难度大、更易发展为 ES, 表明遗传因素可能起到一定作用。Roberts K E 等^[11]报道 CHD 相关 PAH 患者中 BMPR2 基因突变携带率大约为 6%。

3 CHD 相关 PAH 的定义

为了规范管理儿童 PAH, 欧美相继出台了相关指南